



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 501/20
A 61 K 31/545



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

PATENTSCHRIFT A5

11

634 326

21 Gesuchsnummer: 1784/78

73 Inhaber:
Takeda Chemical Industries, Ltd.,
Higashi-ku/Osaka (JP)

22 Anmeldungsdatum: 17.02.1978

30 Priorität(en): 17.02.1977 JP 52-16994

72 Erfinder:
Mitsuo Numata, Takatsuki/Osaka (JP)
Isao Minamida, Nishikyo-ku/Kyoto (JP)
Susumu Tsushima, Suita/Osaka (JP)

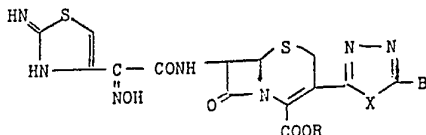
24 Patent erteilt: 31.01.1983

45 Patentschrift
veröffentlicht: 31.01.1983

74 Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

54 2-Hydroxyiminoacetamido-cephemcarbonsäuren und ihre Herstellung.

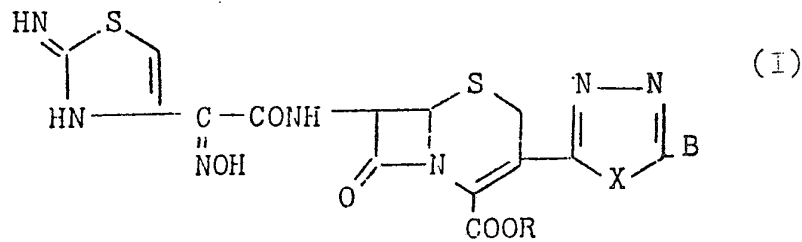
57 2-Hydroxyiminoacetamidverbindungen der folgenden Formel und ihre Salze:



(worin X für S, O oder eine gegebenenfalls substituierte Iminogruppe, B für ein Halogenatom oder eine Hydroxylgruppe, Aminogruppe, Mercaptogruppe oder einen Kohlenwasserstoffrest, die gegebenenfalls substituiert sind, und COOR für eine gegebenenfalls veresterte Carboxylgruppe steht) und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze sind neu und wertvoll als antibakterielle Mittel. Hergestellt werden sie durch Umsetzung einer entsprechenden 7-(4-Halogen-3-oxo-2-hydroxyiminobutyrylamino)-verbindung oder eines Salzes derselben mit Thioharnstoff.

PATENTANSPRÜCHE

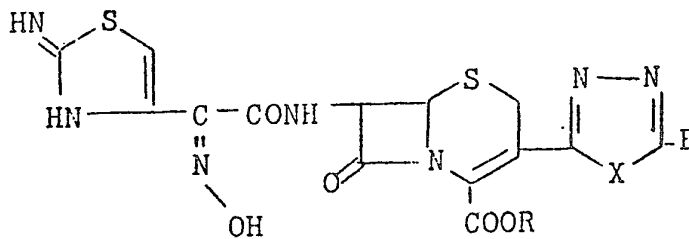
1. 2-Hydroxyiminoacetamidverbindungen der Formel:



worin X für S, O oder eine gegebenenfalls substituierte Iminogruppe, B für ein Wasserstoff oder eine Hydroxylgruppe, Aminogruppe, Mercaptogruppe oder einen Kohlenwasserstoffrest, die gegebenenfalls substituiert sind, steht und

COOR eine gegebenenfalls veresterte Carboxylgruppe ist, und ihre Salze.

15 2. Syn-Isomere der 2-Hydroxyiminoacetamidverbindungen nach Anspruch 1, entsprechend der Formel:



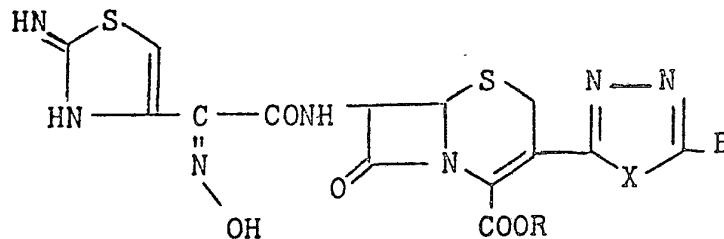
worin X für S, O oder eine Gruppe der Formel



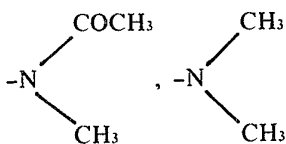
steht, worin Z¹ Wasserstoff, ein geradkettiger oder verzweigter niederer Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen oder ein von einer niederen Carbonsäure mit 1 bis 5 C-Atomen abgeleiteter Acylrest ist, B für Wasserstoff, eine substituierte oder

unsubstituierte Hydroxylgruppe, Aminogruppe, einen substituierten oder unsubstituierten geradkettigen oder verzweigten niederen Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen oder einen Benzylrest steht, wobei der Substituent ein geradkettiger oder verzweigter niederer Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen oder ein von einer niederen Carbonsäure mit 1 bis 5 C-Atomen abgeleiteter Acylrest ist, und R Wasserstoff, Pivaloyloxymethyl oder α -Äthoxycarbonyloxyäthyl ist, und ihre Salze.

35 3. Syn-Isomere der 2-Hydroxyiminoacetamidverbindungen nach Anspruch 1, entsprechend der Formel:



worin X für O oder S, B für -NHCOCH₃,



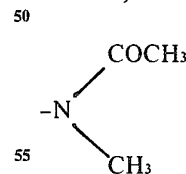
oder -CH₃ und R für Wasserstoff, Pivaloyloxymethyl oder α -Äthoxycarbonyloxyäthyl steht, und ihre Salze.

4. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass X für S, B für -NHCOCH₃ und R für Wasserstoff steht.

5. Syn-Isomer von 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-acetyl-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäurehydrobromid als Verbindung nach Anspruch 1.

6. Syn-Isomer von Natrium-7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-acetyl-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylat als Verbindung nach Anspruch 1.

7. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass X für S, B für

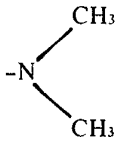


und R für Wasserstoff steht.

8. Syn-Isomer von 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-N-acetyl-N-methylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäurehydrobromid als Verbindung nach Anspruch 1.

9. Syn-Isomer von Natrium-7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-N-acetyl-N-methylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylat als Verbindung nach Anspruch 1.

10. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass X für S, B für



und R für Wasserstoff steht.

11. Syn-Isomer von 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-dimethylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäurehydrobromid als Verbindung nach Anspruch 1.

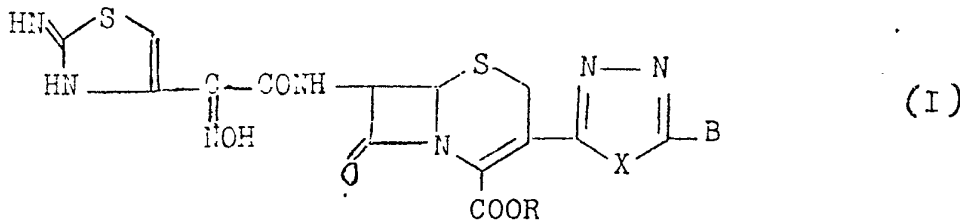
12. Syn-Isomer von Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-dimethylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylat als Verbindung nach Anspruch 1.

13. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass X für S, B für -CH₃ und R für Wasserstoff steht.

14. Syn-Isomer von 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäurehydrobromid als Verbindung nach Anspruch 1.

15. Syn-Isomer von Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylat als Verbindung nach Anspruch 1.

16. Verfahren zur Herstellung von 2-Hydroxyiminoacetamidverbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in welcher X und B die oben genannten Bedeutungen haben und COOR eine gegebenenfalls veresterte Carboxylgruppe ist, und ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung

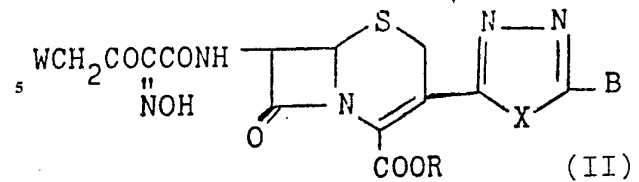


worin X für S, O oder eine gegebenenfalls substituierte Iminogruppe steht, B ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe, Aminogruppe, Mercaptogruppe oder ein Kohlenwasserstoffrest, die substituiert sein können, und COOR eine gegebenenfalls veresterte Carboxylgruppe ist, und ihre Salze, insbesondere ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze.

Zur Zeit sind mehrere Arten von halbsynthetischen Cephalosporinen, von denen bekannt ist, dass sie ein breites antibakterielles Spektrum aufweisen und die für die Behandlung verschiedener Infektionskrankheiten klinisch erprobt worden sind, im Handel erhältlich. Es wird jedoch berichtet, dass diese Mittel in der Praxis nicht gegen alle pathogenen Bakterien, die in klinischen Situationen auftreten, wirksam sind. Beispielsweise sind nach den Veröffentlichungen gewisse Stämme von *Escherichia coli*, gewisse *Citrobacter*-Bakterien, die grosse Mehrzahl von Indol-positiven pathogenen Bakterien der Gattung *Proteus*, der Gattung *Enterobacter*, der Gattung *Serratia* und der Gattung *Pseudomonas* Cephalosporin-resistent (Warren E. Wick «Cephalosporins and Penicillins», Chemistry and Biology, Kapitel 11, herausgegeben von E. H. Flynn, Academic Press 1972). Daher wird weiterhin nach neuen Cephalosporinen gesucht, die zur Bekämpfung dieser pathogenen Bakterien klinisch anwendbar sind.

Unter diesen Umständen wurde von der Anmelderin eine sehr grosse Zahl neuer Cephalosporinderivate entwickelt, deren pharmazeutische Eigenschaften untersucht wurden. Im

der Formel:



worin W ein Halogenatom ist, X für S, O oder eine gegebenenfalls substituierte Iminogruppe, B für ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe, Aminogruppe, Mercaptogruppe oder einen Kohlenwasserstoffrest, die gegebenenfalls substituiert sein können, steht und COOR eine gegebenenfalls veresterte Carboxylgruppe ist, oder ein Salz dieser Verbindung mit Thioharnstoff umgesetzt.

17. Antibakterielle Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1.

Die Erfindung betrifft neue Cephalosporin-Antibiotika, die wertvoll als Mittel für die Prophylaxe und Therapie von Krankheiten bei Tieren einschliesslich Geflügel und Menschen, insbesondere für die Behandlung von durch grampositive oder gramnegative Bakterien bei diesen Tieren und beim Menschen verursachten Infektionskrankheiten sind. Die neuen Cephalosporin-Antibiotika gemäss der Erfindung sind 2-Hydroxyiminoacetamidverbindungen der allgemeinen Formel

Rahmen dieser Forschungsarbeit gelang der Anmelderin die Herstellung der vorstehend genannten Cephalosporinderivate (I) und ihrer Salze, wobei festgestellt wurde, dass diese Verbindungen das Wachstum einer Vielzahl von Bakterien einschliesslich grampositiver und gramnegativer Bakterien hemmt.

Die antimikrobielle Aktivität der Verbindungen gemäss der Erfindung weist im einzelnen die folgenden Merkmale auf: Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen gemäss der Erfindung zeigt nicht nur in der Praxis eine genügende Aktivität gegen grampositive Bakterien einschliesslich *Staphylococcus aureus*, sondern auch gegen ein breites Spektrum von gramnegativen Bakterien einschliesslich *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Proteus rettgeri*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* und *Serratia marcescens*.

In der allgemeinen Formel I kann die gegebenenfalls substituierte Iminogruppe X durch die Formel



dargestellt werden. Hierin kann Z¹ beispielsweise Wasserstoff, ein geradkettiger oder verzweigter niederer Alkylrest, vorzugsweise mit 1 bis 3 C-Atomen, z.B. Methyl oder Äthyl, oder ein von einer niederen Carbonsäure abgeleiteter Acylrest,

vorzugsweise mit 1 bis 5 C-Atomen, z.B. Formyl, Acetyl oder Propionyl, sein.

Die Hydroxylgruppe, Aminogruppe, Mercaptogruppe oder der Kohlenwasserstoffrest, für die B steht, können substituiert sein. Der Kohlenwasserstoffrest kann beispielsweise ein geradkettiger oder verzweigter niederer Alkylrest, vorzugsweise mit 1 bis 3 C-Atomen, z.B. Methyl, Äthyl oder Isopropyl, oder ein Arylrest, z.B. Phenyl, oder ein Aralkylrest, z.B. Benzyl, sein. Als Beispiele von Substituenten dieser Hydroxylgruppe, Aminogruppe, Mercaptogruppe und des Kohlenwasserstoffrestes sind geradkettige oder verzweigte niedere Alkylreste, vorzugsweise mit 1 bis 3 C-Atomen, z.B. Methyl, Äthyl oder Isopropyl, und von einer niederen Carbonsäure abgeleitete Acylreste, vorzugsweise mit 1 bis 5 C-Atomen, z.B. Formyl, Acetyl und Propionyl, zu nennen. Wenn B eine Aminogruppe ist, können ein oder zwei Substituenten vorhanden sein. In diesem Fall können die Substituenten gleich oder verschieden sein. Beispiele einer solchen substituierten Aminogruppe sind Dimethylamino und N-Acetyl-N-methylamino.

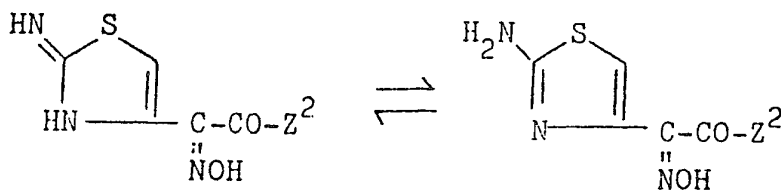
Als Beispiele der Esterreste R der veresterten Carboxylgruppe COOR seien genannt: Benzyl, p-Nitrobenzyl, Di- oder Trialkylsilyl, Alkoxysilyl, Benzhydryl, Alkoxyalkyl, Trichloräthyl, Methylsulfonyläthyl, t-Butyl, Methoxybenzyl, Trityl, Methylthiomethyl, Acetyloxymethyl, Pivaloyloxymethyl, Äthoxycarbonyloxymethyl und α-Äthoxycarbonyloxymethyl.

Der Esterrest kann von beliebiger Art sein, vorausgesetzt,

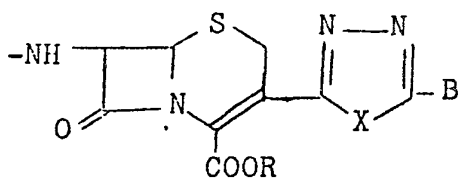
dass er sich durch eine zweckmässige chemische Behandlung (z.B. Hydrolyse, Reduktion und Säurezersetzung) leicht abspalten lässt oder sich nach der Verabreichung der Verbindung im Körper des Patienten leicht abtrennt. Eine grosse Anzahl solcher Esterreste ausser den vorstehend auf dem Gebiet der Cephalosporine und Penicilline genannten ist bekannt, und alle diese Reste eignen sich für die Zwecke der Erfindung. Jeder der Reste R kann ein Wasserstoffatom sein.

Als Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I können insbesondere alle Salze, die auf dem Gebiet der Cephalosporine und Penicilline als pharmazeutisch unbedenklich bekannt sind, verwendet werden. Als Beispiele seien genannt: Salze an der Carboxylfunktion, z.B. Salze mit anorganischen Basen einschliesslich der Alkalimetalle und Erdalkalimetalle wie Natrium, Kalium und Lithium, Salze mit organischen Basen, z.B. basischen Aminosäuren einschliesslich Arginin, Ornithin, Lysin, Histidin usw., Dimethylamin, Dicyclohexylamin, Trimethylamin, Diäthanolamin, Di-n-butylamin usw., Salze mit anorganischen Säuren, z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Bromwasserstoffsäure und Salpetersäure, und Salze mit organischen Säuren wie Maleinsäure und Oxalsäure usw. an der basischen Funktion im Acylrest der 7-Stellung oder der Iminofunktion des Iminothiazolinteils oder in gewissen Fällen an der basischen Funktion des Substituenten der 3-Stellung.

Die Verbindungen gemäss der Erfindung können eine Reihe von tautomeren Formen durch die durch die folgenden Formeln dargestellte Tautomerisierung annehmen:



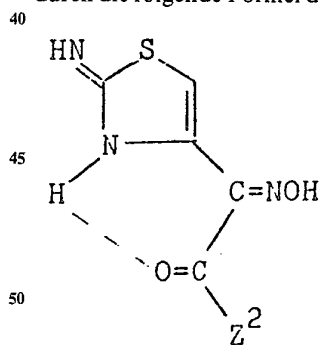
Hierin steht Z² für



während die anderen Symbole, nämlich X, B und R die bereits genannten Bedeutungen haben.

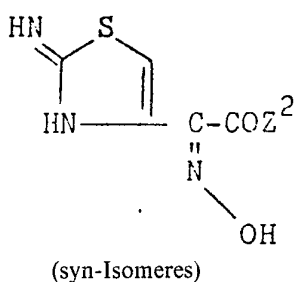
Zahlreiche Untersuchungen wurden hinsichtlich der Erscheinungsformen dieses Typs durchgeführt. Einige Veröffentlichungen nennen die Thiazolinform [G. J. Kruger und G. Gafner, Acta Cryst. B 27 (1971), 326 und J. M. Vandenbelt und L. Doub, J. Am. Chem. Soc. 66 (1944), 1633], andere Veröffentlichungen nennen die Thiazolform (L. M. Werbel, Chem. und Ind. 1966, 1634). Verschiedene Messungen scheinen jedoch darauf hinzudeuten, dass die Verbindungen I gemäss der Erfindung auf Grund der Stabilisierung dieser Form durch den beitragenden Einfluss der Wasserstoffbindung stets überwiegend die Thiazolinform annehmen, wie

durch die folgende Formel dargestellt:

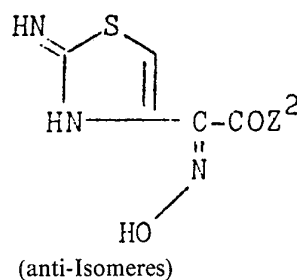


Wie jedoch häufig bei dieser Art von Gleichgewicht ist das vorstehende Gleichgewicht unbeständig und unterliegt Veränderungen durch die Umgebung bzw. Umstände, unter denen die Verbindungen vorliegen, nämlich durch Faktoren wie pH-Wert des Lösungsmittels, Polarität des Lösungsmittels, Temperatur und Art der Substituenten. Daher werden ungeachtet der Richtigkeit der Bezeichnung der Verbindungen gemäss der Erfindung in der einen oder anderen Weise alle Verbindungen in dieser Beschreibung und in den Ansprüchen nach der Thiazolinform bezeichnet. Die Erfindung umfasst alle vorstehend genannten Tautomeren.

Hinsichtlich der Gruppe NOH in der vorstehenden Formel umfassen die Verbindungen gemäss der Erfindung die beiden folgenden geometrischen Isomeren:

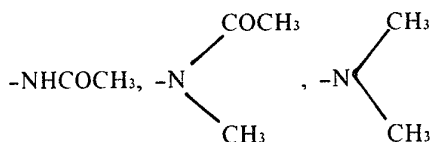


und



Hierin hat Z² die bereits genannte Bedeutung. Die Erfindung umfasst somit die syn-Isomeren, anti-Isomeren und beliebige Gemische von syn- und anti-Isomeren. Es ist jedoch 15 interessant, dass das syn-Isomere eine stärkere antibakterielle Aktivität hat als das entsprechende anti-Isomere in den Verbindungen gemäss der Erfindung.

Eine wichtige Gruppe von Verbindungen gemäss der Erfindung bilden Verbindungen der allgemeinen Formel I, in 20 der X für O oder S, R für Wasserstoff, Pivaloyloxymethyl oder α -Äthoxycarbonyloxyäthyl und B für



oder -CH₃ steht,

und die bereits genannten pharmazeutisch unbedenklichen Salze dieser Verbindungen.

Als Beispiele von erfindungsgemässen Verbindungen der bevorzugten Klasse seien genannt:

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-acetylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-acetylamino-1,2,4-triazol-3-yl)-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-acetylamino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

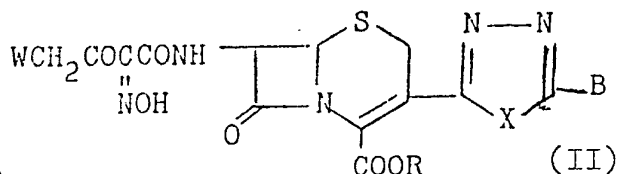
7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-dimethylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-(N-acetyl-N-methyl)amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

und die entsprechenden pharmazeutisch unbedenklichen Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Salze werden erfindungsgemäss dadurch hergestellt, dass man eine

Verbindung der allgemeinen Formel:

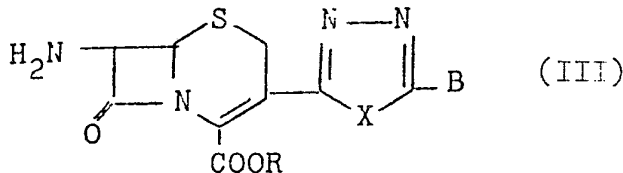


worin W ein Halogenatom ist, X für S, O oder eine gegebenenfalls substituierte Iminogruppe, B für Wasserstoff oder eine Hydroxylgruppe, Aminogruppe, Mercaptogruppe oder 25 einen Kohlenwasserstoffrest, die substituiert sein können, steht und COOR eine gegebenenfalls veresterte Carboxylgruppe ist, oder ein Salz dieser Verbindung mit Thioharnstoff umgesetzt. Der Thioharnstoff kann in beliebiger Menge verwendet werden, vorausgesetzt, dass die Menge wenigstens 30 äquimolar der Verbindung II ist, obwohl eine Menge im Bereich von etwa 1 bis 5 Äquivalenten angesichts der Leichtigkeit der Isolierung und Reinigung der gewünschten Verbindung zweckmässig ist. Diese Reaktion wird vorzugsweise in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxyd, Hexamethylphosphoramid oder einem anderen polaren aprotischen Lösungsmittel durchgeführt. In gewissen Fällen kann die Reaktion in einem Gemisch eines der vorstehend genannten Lösungsmittel mit Tetrahydrofuran, Aceton, 40 Alkohol, Wasser oder einem anderen Lösungsmittel durchgeführt werden. Die Reaktion verläuft bei Raumtemperatur genügend leicht und schnell, jedoch wird sie normalerweise bei etwa 0° bis 80°C durchgeführt. Die gebildete Verbindung kann nach Methoden wie Kristallisation und Ausfällung als 45 Hydrohalogenid oder auch nach bekannten Methoden wie Lösungsmittelextraktion, Veränderung des pH-Werts, Phasenübergang, Kristallisation, Umkristallisation oder Chromatographie in der freien Form (einschliesslich der Zwitterionenform) oder als deren Salz isoliert werden. Wenn das 50 syn-Isomere II als Ausgangsverbindung verwendet wird, fällt die als Produkt gebildete Verbindung in der syn-Form an, während die Verwendung des anti-Isomeren II gewöhnlich die Bildung des anti-Isomeren I zur Folge hat. Wenn die 4-Carboxylgruppe des Produkts verestert worden ist, wird gegebenenfalls eine Entesterungsreaktion durchgeführt. Wenn andererseits die 4-Carboxylgruppe des Produkts eine freie Carboxylgruppe ist, kann die Verbindung anschliessend der Veresterung unterworfen werden. die Entesterungs- und Veresterungsreaktionen können nach an sich bekannten Verfahren durchgeführt werden.

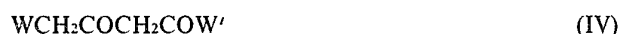
In der allgemeinen Formel II kann das Halogenatom, für das W steht, ein Chloratom oder Bromatom sein. X und B können die vorstehend als Beispiele genannten Bedeutungen haben, und als Salze kommen beispielsweise die vorstehend 55 im Zusammenhang mit den pharmazeutisch unbedenklichen Salzen der Verbindungen (I) genannten Salze mit Basen oder Säuren in Frage. R' kann die gleichen Bedeutungen haben, die vorstehend für R als Beispiele genannt wurden.

Die für die Zwecke der Erfindung verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II und ihre Salze sind sämtlich neu. Es ist zu betonen, das sie sich als Zwischenprodukte nicht nur für die Herstellung der Verbindungen gemäss der Erfindung, sondern auch für die Herstellung der verschiedensten anderen wertvollen Antibiotika eignen.

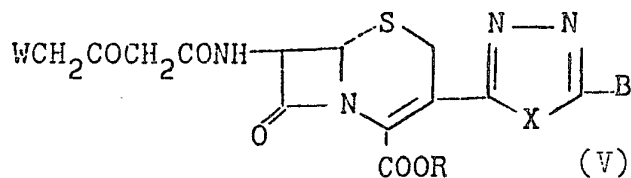
Die Verbindungen II oder ihre Salze können auch durch Umsetzung einer Verbindung der Formel:



worin COOR, X und B die oben genannten Bedeutungen haben, oder ihrer Salze mit einer Verbindung der Formel



worin W die oben genannte Bedeutung hat und W' ein Halogenatom, z.B. Chlor oder Brom ist, zu einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel:

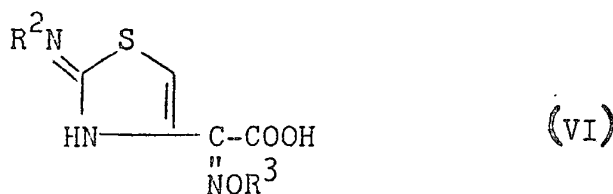


oder ihren Salzen und anschliessende Nitrosierung der letztgenannten Verbindung hergestellt werden.

Die Umsetzung der Verbindung III oder ihrer Salze mit der Verbindung IV kann nach an sich bekannten Verfahren (z.B. nach dem Verfahren der japanischen Offenlegungsschrift 138 696/1976) durchgeführt werden. Normalerweise wird diese Reaktion in einem Lösungsmittel (z.B. Wasser, Aceton, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dichlormethan und Dioxan, bei etwa -70° bis $+40^\circ\text{C}$, vorzugsweise in Gegenwart einer Base (z.B. Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Triäthylamin, Dibutylamin, Dicyclohexylamin, Pyridin und Collidin) durchgeführt. Vorzugsweise werden etwa 1 bis 2 molare Äquivalente der Verbindung IV oder eines ihrer Salze pro Mol der Verbindung III verwendet. Die in dieser Weise hergestellten Verbindungen V oder ihre Salze können nach Methoden wie Konzentrierung, Phasenübergang, Chromatographie, Kristallisation oder Umkristallisation isoliert werden, oder sie können auch ohne Isolierung der Nitrosierung unterworfen werden. Die Nitrosierungsreaktion kann nach einem an sich bekannten Verfahren durchgeführt werden. Sie kann ausgeführt werden, indem die Verbindung V oder ihr Salz mit einem Nitrosierungsmittel zusammengeführt wird. Als Nitrosierungsmittel können beispielsweise salpetrige Säure, Methylnitrit, Äthylnitrit oder Amylnitrit verwendet werden, jedoch ist die Verwendung von Natriumnitrit unter sauren Bedingungen, wie sie durch Essigsäure oder Salzsäure eingestellt werden, vom wirtschaftlichen Standpunkt am zweckmässigsten. Diese Reaktion wird in einem Lösungsmittel durchgeführt. Geeignet sind beliebige Lösungsmittel, die in der Reaktion inert sind. So können normalerweise Dioxan, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Essigsäure, Methanol, Äthanol oder Wasser oder Gemische dieser Lösungsmittel verwendet werden. Die Reaktion wird normalerweise unter Kühlen oder bei Raumtemperatur 5 Minuten bis 2 Stunden durchgeführt. Diese Nitrosierungsre-

aktion ergibt die Hydroxyiminoverbindung II oder ihre Salze, die die syn-Konfiguration zur Acylamidogruppe aufweisen (d.h. das syn-Isomere). In gewissen Fällen wird in der Reaktion ein geringer Anteil des anti-Isomeren der Verbindung II oder eines ihrer Salze zusammen mit dem syn-Isomeren II oder seinem Salz gebildet, jedoch ist der Anteil des syn-Isomeren überwiegend, und das syn-Isomere lässt sich vom anti-Isomeren durch Umkristallisation, Chromatographie oder ein anderes übliches Verfahren leicht abtrennen.

Die Verbindungen gemäss der Erfindung können auch nach anderen an sich bekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise nach einem Verfahren, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der vorstehenden Formel III oder eines ihrer Salze mit einer Verbindung der Formel



worin R^2N eine gegebenenfalls geschützte Iminogruppe und OR^3 eine gegebenenfalls geschützte Hydroxylgruppe ist, oder einem reaktionsfähigen Derivat dieser Verbindung umgesetzt und, wenn Schutzgruppen verwendet werden, diese Schutzgruppen anschliessend entfernt. Die Arten der Schutzgruppen für die Imino- und Hydroxylfunktionen, die Verfahren zum Schutz und zur Entfernung der Schutzgruppen, die Arten der reaktionsfähigen Derivate und das Verfahren zur Herstellung dieser Derivate sind auf dem Gebiet der Synthese von Penicillinen und Cephalosporinen allgemein bekannt und können für die Zwecke der Erfindung angewendet werden.

Beispielsweise kann R^2 eine Schutzgruppe, z.B. Formyl, eine C_1 - C_4 -Alkylcarbonylgruppe (z.B. Acetyl oder Propionyl), eine substituierte C_1 - C_4 -Alkylcarbonylgruppe (z.B. Chloracetyl), eine C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonylgruppe (z.B. t-Butoxy-carbonyl), eine C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkylcarbonylgruppe (z.B. Methoxyacetyl und Methoxypropionyl), eine substituierte C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonylgruppe (z.B. Trichloräthoxycarbonyl), eine C_7 - C_{10} -Aralkyloxycarbonylgruppe (z.B. Benzyl-oxy-carbonyl) oder eine substituierte C_7 - C_{10} -Aralkyloxycarbonylgruppe (z.B. p-Nitrobenzyloxycarbonyl) sein.

Als Beispiele von Schutzgruppen, für die R^3 steht, seien genannt: Acylreste, z.B. Formyl, Acetyl, Chloracetyl, Trifluoracetyl, Methoxyacetyl, Phenoxyacetyl, Benzoyl, p-Nitrobenzoyl, Äthoxycarbonyl, β,β,β -Trichloräthoxycarbonyl, β,β,β -Tribromäthoxycarbonyl, p-Nitrophenoxycarbonyl und substituierte Alkylreste, z.B. Tetrahydrothiofuran, Methoxy und Methoxytetrahydropyran, Tetrahydropyran und 2-Methoxyäthoxymethyl, sowie Silylgruppen wie Trimethylsilyl und Dimethyl-t-butylsilyl.

Bei diesem Verfahren wird die Verbindung VI entweder als freie Verbindung (VI), in Form ihres Salzes oder in Form eines reaktionsfähigen Derivats als Acylierungsmittel für die Acylierung der Aminogruppe in 7-Stellung der Verbindung III oder deren Salz verwendet. Beispielsweise wird die freie Säure VI, ein Alkali- oder Erdalkalisalz der freien Säure VI (z.B. das Natrium-, Kalium- oder Calciumsalz), ein organisches Ammoniumsalz der freien Säure VI (z.B. das Trimethylamin- oder Pyridinsalz) oder ihr reaktionsfähiges Derivat (z.B. ein entsprechendes Säurehalogenid (z.B. das Säurechlorid oder Säurebromid), ein Säureanhydrid, ein gemischtes Säureanhydrid, ein aktives Amid oder ein aktiver Ester) der vorstehend beschriebenen Reaktion unterworfen. Als Beispiele der

aktiven Ester sind der p-Nitrophenylester, 2,4-Dinitrophenylester, Pentachlorphenylester, N-Hydroxysuccinimidester und N-Hydroxyphthalimidester zu nennen. Als Beispiele der gemischten Säureanhydride sind das gemischte Säureanhydrid mit einem Kohlensäuremonoester (z.B. Kohlensäuremonomethylester oder Kohlensäuremonoisobutylester) und gemischte Säureanhydride mit einer niederen Alkansäure mit 1 bis 5 C-Atomen, die mit Halogenatomen substituiert sein kann (z.B. Pivalinsäure oder Trichloressigsäure), zu nennen. Bei Verwendung der Carbonsäure VI als freie Säure oder in Form eines Salzes wird ein geeignetes Kondensationsmittel verwendet. Als Beispiele geeigneter Kondensationsmittel seien genannt: N,N'-disubstituierte Carbodiimide, z.B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, Azolide, z.B. N,N'-Carbonylimidazol und N,N'-Thionylidiimidazol, Dehydratisierungsmittel, z.B. N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydrochinolin, Phosphoroxchlorid und Alkoxyacetylen und 2-Halogenpyridiniumsalze, z.B. 2-Chlorpyridiniummethyljodid und 2-Fluorpyridiniummethyljodid. Es wird angenommen, dass bei Verwendung eines solchen Kondensationsmittels die Reaktion über das reaktionsfähige Derivat der mit dem Kondensationsmittel gekuppelten Carbonsäure VI verläuft.

Die Reaktion zwischen der Verbindung III oder ihrem Salz mit dem Acylierungsmittel verläuft leicht und glatt unter an sich bekannten Bedingungen. Beispielsweise kann die Reaktion unter den Bedingungen, die in der DE-OS P 24 61 478 beschrieben sind, durchgeführt werden. Die Reaktion wird im allgemeinen in einem geeigneten inerten Lösungsmittel durchgeführt. Als Beispiele solcher Lösungsmittel sind halogenierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Chloroform und Methylchlorid, Äther, z.B. Tetrahydrofuran und Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Aceton, Wasser und Gemische dieser Lösungsmittel zu nennen. Die Menge des Acylierungsmittels VI oder seines reaktionsfähigen Derivats liegt normalerweise im Bereich von etwa 1 bis 5, vorzugsweise von 1 bis 2 molaren Äquivalenten, bezogen auf die Verbindung III oder ihr Salz. Diese Reaktion wird im allgemeinen bei einer Temperatur im Bereich von -50°C bis $+40^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Die Reaktionszeit liegt im Bereich von 1 bis 10 Stunden, vorzugsweise im Bereich von 1 bis 3 Stunden. Nach der Acylierungsreaktion können die Schutzgruppen R^2 und/oder R^3 gegebenenfalls entfernt werden. Die Entfernung der Schutzgruppen R^2 und/oder R^3 erfolgt im allgemeinen nach an sich bekannten Verfahren [z.B. nach den in der japanischen Offenlegungsschrift 52 083/1975 und in Pure and Applied Chemistry 7 (1963), 335 beschriebenen oder einem analogen Verfahren].

Beispielsweise kann t-Butoxycarbonyl, für das R^2 steht, durch Behandlung mit einer wässrigen Lösung einer Säure (z.B. Chlorwasserstoff oder Schwefelsäure) und Monochloracetyl, für das R^2 steht, durch Behandlung mit Thioharnstoff entfernt werden. Formyl oder Trifluoracetyl, für die R^3 steht, können durch Behandlung mit Kaliumhydrogencarbonat in wässrigem Methanol entfernt werden, und Tetrahydropyranyl, für das R^3 steht, kann durch Behandlung mit verdünnter Salzsäure entfernt werden. Die Entfernung der Schutzgruppe erfolgt unter an sich bekannten Bedingungen.

Ohne Rücksicht darauf, welches der beiden alternativen Verfahren zur Herstellung der Verbindung I oder ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze angewendet wird, können die Endprodukte in der nachstehend beschriebenen Weise modifiziert werden.

Wenn das Endprodukt I in Form der freien Säure anfällt, kann es nach einem an sich üblichen Verfahren in ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz der Säure umgewandelt werden. Wenn das Endprodukt in Form eines Salzes anfällt,

kann es in die freie Säure oder in beliebige andere Salze umgewandelt werden.

Wenn das Endprodukt gemäss der Erfindung in Form der freien Carbonsäure oder ihres Salzes an der 4-Stellung erhalten wird, kann es nach üblichen Verfahren verestert werden. Die Art der Ester wurde vorstehend bereits ausführlich beschrieben. Der Ester wird beispielsweise nach einem Verfahren hergestellt, bei dem man eine Verbindung I, in der R Wasserstoff ist, oder ein Salz dieser Verbindung mit einer Verbindung der Formel $\text{Hal-R}'''$ umsetzt, in der R''' der Esterrest ist, der beispielsweise der gleiche Rest wie R sein kann, für den Beispiele oben genannt wurden.

Wenn das Endprodukt I in Form eines Esters erhalten wird, kann das Produkt der Entesterung unterworfen werden, wobei das Produkt I in Form einer freien Carbonsäure oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes dieser Carbonsäure erhalten wird.

Diese Modifikationen können nach an sich bekannten Verfahren vorgenommen werden.

Die Ausgangsverbindungen III, IV und VI lassen sich leicht nach bekannten Verfahren oder einem Verfahren, das diesen analog ist, herstellen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen (I) und ihre Salze sind Breitspektrum-Cephalosporine, d.h. Cephalosporine, die nicht nur gegen grampositive Bakterien wirksam sind, sondern auch ausgezeichnete Aktivität gegen einen weiten Bereich von klinisch bedeutenden gramnegativen Mikroorganismen aufweisen. Die Verbindungen gemäss der Erfindung haben geringe Toxizität und sind insofern überlegene Cephalosporine, als sie gegen die verschiedensten gramnegativen pathogenen Bakterien wirksam sind.

Die Cephalosporinderivate gemäss der Erfindung können beispielsweise als Desinfektionsmittel und für die Therapie von Infektionen verwendet und ebenso wie die üblichen Cephalosporin-Medikamente unbedenklich und sicher als solche oder in physiologisch unbedenklichen Trägern oder Hilfsstoffen in bekannter Weise in Form von Lösungen oder Suspensionen verabreicht werden. Wie bereits erwähnt, sind die Verbindungen gemäss der Erfindung in der syn-Form antibakterielle wirksamer als die entsprechenden anti-Isomeren. Beispielsweise können diese Verbindungen als unbedenkliche Medikamente für die Therapie von Krankheiten, die durch die vorstehend genannten Bakterien verursacht werden, eitrige oder suppurative Entzündungen, Infektionen der Atemwege, des Gallentraktes, Darminfektionen, Infektionen des Harntrakts und gynäko-obsterikale Infektionen verwendet werden. Die Verbindungen gemäss der Erfindung, vorzugsweise die vorstehend genannten Verbindungen der bevorzugten Gruppe werden intramuskulär oder intravenös in einer Tagesdosis von etwa 1 bis 20 mg/kg Körpergewicht für den Erwachsenen in 3 bis 4 über den Tag verteilten Dosen verabreicht.

Bezugsbeispiel

In 10, 5 ml Dichlormethan wurden 2,1 g Diketen gelöst. Unter Rühren wurde eine Lösung von 4,00 g Brom in 12,5 ml Dichlormethan tropfenweise bei einer -20°C nicht übersteigenden Temperatur zugesetzt. Nach erfolgter Zugabe wurde das Gemisch 10 Minuten bei 0°C gehalten. Getrennt hiervon wurden 0,5 g Benzhydryl-7-amino-3-(5-acetylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylat in 15 ml Dichlormethan suspendiert. Unter Rühren wurden 1,37 ml der vorstehend genannten sauren Bromidlösung bei einer -40°C nicht übersteigenden Temperatur zugesetzt. Nach erfolgter Zugabe wurde das Gemisch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde eine Lösung von 0,085 g Pyridin in 2 ml Dichlormethan zugesetzt. Das Gemisch wurde weitere 30 Minuten gerührt. Eine gesättigte wässrige Natriumchloridlö-

sung wurde dem Reaktionsgemisch zugesetzt, das dann mit Äthylacetat extrahiert wurde. Die Äthylacetatschicht wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand durch Zusatz von Äther aufgelockert. Das erhaltene Pulver wurde abfiltriert und getrocknet. Hierbei wurden 0,383 g Benzhydryl-7-(4-brom-3-oxobutyrylamino)-3-(5-acetylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylat erhalten.

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1789 (β -Lactam), 1730 (Carboxylat)
NMR(DMSO- d_6 , ppm): 2.17(s, COCH₃), 3.62(s, COCH₂CO), 3.70, 4.02(ABq, J=18Hz, C₂-H), 4.37(s, BrCH₂), 5.10(d, J=5Hz, C₆-H), 5.68(dd, J=5Hz & 8Hz, C₇-H), 9.04(d, J=8Hz, CONH), 12.1(breites s, -NH COCH₃)

Beispiel 1

In 4 ml Essigsäure wurden 0,37 g Benzhydryl-7-(4-brom-3-oxobutyrylamino)-3-(5-acetylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylat gelöst. Während mit Eis gekühlt und gerührt wurde, wurde eine Lösung von 0,048 g Natriumnitrit in 0,4 ml Wasser tropfenweise zugesetzt. Nach erfolgter Zugabe wurde das Gemisch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 20 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung zugesetzt, worauf mit Äthylacetat extrahiert wurde. Die Äthylacetatschicht wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand mit einem Lösungsmittelgemisch aus Petroläther und Äther (Volumenverhältnis 2:1) aufgelockert. Das erhaltene Pulver wurde abfiltriert und getrocknet. Hierbei wurden 0,345 g Benzhydryl-7-(4-brom-3-oxo-2-hydroxyiminobutyrylamino)-3-(5-acetylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) erhalten.

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1790 (β -Lactam)
NMR(DMSO- D_6 , ppm): 2,18(s, CH₃), 3,86, 4,09(ABq, J=18Hz, C₂-H), 4,60(s, BrCH₂), 5,34(d, J=5Hz, C₆-H), 5,99(dd, J=5Hz & 8Hz, C₇-H), 6,80(s, CH₂), 7,0 bis 7,4(m, C₆H₅), 9,46(d, J=8Hz, CONH), 12,43(breites s, NHCOCH₃), 13,07(s, N-OH)

Beispiel 2

In 1 ml Dimethylacetamid wurden 0,309 g Benzhydryl-7-(4-brom-3-oxo-2-hydroxyiminobutyrylamino)-3-(5-acetylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) gelöst. Unter Rühren bei Raumtemperatur wurden 0,036 g Thioharnstoff zugesetzt. Das Gemisch wurde unter den gleichen Bedingungen eine Stunde gerührt, worauf Äther zugesetzt und das feste Produkt aufgelockert wurde. Das erhaltene Pulver wurde abfiltriert und getrocknet. Hierbei wurden 0,329 g Benzhydryl-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-acetylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylathydrobromid (syn-Isomeres) erhalten.

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1789 (β -Lactam)
NMR(DMSO- d_6 , ppm): 2,19(s, CH₃), 4,00(breites s, C₂-H), 5,38(d, J=5 Hz, C₆-H), 6,00(dd, J=5 Hz & 8 Hz, C₇-H), 6,81(s, CH₂), 6,91(s, Thiazolin 5-H), 7,0 bis 7,4(m, C₆H₅), 9,79(d, J=8 Hz, CONH), 12,42(breit, NHCOCH₃ & NOH)

Beispiel 3

In 1,5 ml Anisol wurden 0,295 g Benzhydryl-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-acetylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylathydrobromid (syn-Isomeres) suspendiert. Während mit Eiswasser gekühlt und gerührt wurde, wurden 5 ml Trifluoressigsäure zugesetzt. Das Gemisch wurde 20 Minuten bei Raumtempe-

ratur gerührt. Nach dieser Zeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der sirupartige Rückstand wurde mit Äther aufgelockert und das hierbei gebildete Pulver abfiltriert und getrocknet. Hierbei wurden 0,206 g 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamino-3-(5-acetylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure-hydrobromid (syn-Isomeres) erhalten.

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1780 (β -Lactam)
NMR(DMSO- d_6 , ppm): 2,20(s, CH₃), 3,89, 4,16(ABq, J=18Hz, C₂-H), 5,34(d, J=5 Hz, C₆-H), 5,92(d, J=5 Hz & 8 Hz, C₇-H), 6,86(s, Thiazolin 5-H), 9,70(d, J=8 Hz, CONH), 12,5(breit, NHCOCH₃ & NOH)

Beispiel 4

In 2 ml Wasser wurden 0,173 g 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-acetylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäurehydrobromid (syn-Isomeres) suspendiert. Das letztere wurde durch Zusatz von 0,049 g Natriumhydrogencarbonat in kleinen Portionen unter Rühren gelöst. Die Lösung wurde auf eine Säule des Ionenaustauscherharzes «Sephadex LH-20» aufgegeben. Die Entwicklung wurde mit Wasser vorgenommen. Die aktiven Fraktionen wurden aufgefangen und gefriergetrocknet. Hierbei wurden 0,083 Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-acetyl-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) erhalten.

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1766 (β -Lactam)
NMR(DMSO- d_6 , ppm): 2,17(s, CH₃), 3,75, 4,13(ABq, J=17Hz, C₂-H), 5,19(d, J=5Hz, C₆-H), 5,71(dd, J=5Hz & 8Hz, C₇-H), 6,67(s, Thiazolin, 5-H), 7,08(breites s, NH), 9,44(d, J=8Hz, CONH), 11,8(breit, NHCOCH₃ & NOH)

Elementaranalyse für C₁₆H₁₃N₈O₆S₃Na_{3,5}H₂O

Ber. C 32,27 H 3,38 N 18,82
Gef. C 32,26 H 3,42 N 18,27

Antimikrobielles Spektrum ($\mu\text{g/ml}$, Agarverdünnung)

| Stamm | Verbindung von Beispiel 4 | Cefazolin |
|-------------------------|---------------------------|------------|
| S. aureus 209P | 0,78 | $\leq 0,2$ |
| E. coli NIHJ | 0,10 | 1,56 |
| E. coli 0-111 | $\leq 0,012$ | 0,78 |
| E. coli T-7 | 0,78 | 25 |
| K. pneumoniae DT | 0,024 | 1,56 |
| K. pneumoniae GN 3835 | 0,10 | 1,56 |
| P. vulgaris IFO 3988 | $\leq 0,012$ | 3,13 |
| P. mirabilis GN 4359 | 0,024 | 3,13 |
| P. morgani IFO 3168 | $\leq 0,012$ | 25 |
| P. rettgeri 8 (TNO 336) | $\leq 0,012$ | $\leq 0,2$ |
| P. rettgeri GN 4733 | 0,024 | 25 |
| Cit. freundii GN 99 | 0,05 | 12,5 |
| Cit. freundii GN 1706 | 0,10 | > 100 |

Beispiel 5

Auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise wurden 0,38 g Benzhydryl-7-(4-brom-3-oxobutyrylamino)-3-(5-N-acetyl-N-methylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylat mit 0,048 g Natriumnitrit behandelt, wobei 0,351 g pulverförmiges Benzhydryl-7-(4-brom-3-oxo-2-hydroxyiminobutyrylamino)-3-(5-N-acetyl-N-methylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) erhalten wurden.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1789 (β -Lactam)
 NMR(DMSO- d_6 , ppm): 2,39(s, COCH₃), 3,55(s, NCH₃), 3,87,4,08(ABq, J=18Hz, C₂-H), 4,59(s, BrCH₂), 5,33(d, J=5Hz, C₆-H), 5,98(dd, J=5Hz & 8Hz, C₇-H), 6,78(s, CH₂), 7,0 bis 7,4(m, C₆H₅), 9,45(d, J=8Hz, CONH)

Beispiel 6

Auf die in Beispiel 2 beschriebene Weise wurden 0,31 g Benzhydryl-7-(4-brom-3-oxo-2-hydroxyiminobutyrylamino)-3-(5-N-acetyl-N-methylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) mit 0,035 g Thioharnstoff behandelt, wobei 0,310 g pulverförmiges Benzhydryl-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-N-acetyl-N-methylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylathydrobromid (syn-Isomeres) erhalten wurden.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1789 (β -Lactam)
 NMR(DMSO- d_6 , ppm): 2,40(s, COCH₃), 3,56(s, NCH₃), 4,00(breites s, C₂-H), 5,40(d, J=8 Hz, C₆-H), 6,02(dd, J=5 Hz & 8Hz, C₇-H), 6,82(s, CH₂), 6,92(s, Thiazolin 5-H), 9,80(d, J=8Hz, CONH)

Beispiel 7

Auf die in Beispiel 3 beschriebene Weise wurden 0,255 g Benzhydryl-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-N-acetyl-N-methylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylathydrobromid (syn-Isomeres) behandelt, wobei 0,146 g 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-N-acetyl-N-methylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäurehydrobromid (syn-Isomeres) erhalten wurden.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1780 (β -Lactam)
 NMR(DMSO- d_6 , ppm): 2,41(s, COCH₃), 3,56(s, NCH₃), 3,90, 4,17(ABq, J=18Hz, C₂-H), 5,35(d, J=5Hz, C₆-H), 5,93(dd, J=5Hz & 8Hz, C₇-H), 6,87(s, Thiazolin 5-H), 9,71(d, J=8Hz, CONH)

Beispiel 8

0,095 g 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-N-acetyl-N-methylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäurehydrobromid (syn-Isomeres) wurden durch Zusatz von Wasser und Natriumhydrogencarbonat gelöst. Die Lösung wurde auf die in Beispiel 4 beschriebene Weise behandelt. Hierbei wurden 0,056 g Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-N-acetyl-N-methylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomers) erhalten.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1767 (β -Lactam)
 NMR(DMSO- d_6 , ppm): 2,38(s, COCH₃), 3,50(s, NCH₃), 3,76, 4,14(ABq, J=18Hz, C₂-H), 5,20(d, J=5Hz, C₆-H), 5,75(dd, J=5Hz & 8Hz, C₇-H), 6,67(s, Thiazolin 5-H), 7,07(breites s, =NH), 9,42(d, J=8Hz, CONH)

Elementaranalyse für C₁₇H₁₅N₈O₆S₃Na₂H₂O:

Ber. C 35,05 H 3,29 N 19,24

Gef. C 35,22 H 3,51 N 19,01

Beispiel 9

Auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise wurden 0,23 g 7-(4-Brom-3-oxobutyrylamino)-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure mit 0,042 g Natriumnitrit behandelt, wobei 0,198 g pulverförmiges 7-(4-Brom-3-oxo-2-hydroxyiminobutyrylamino)-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomers) erhalten wurden.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1786 (β -Lactam)
 NMR(DMSO- d_6 , ppm): 2,56(s, CH₃), 3,80, 4,04(ABq, J=18Hz, C₂-H), 4,60(s, BrCH₂), 5,34(d, J=5Hz, C₆-H), 5,95(dd, J=5Hz & 8Hz, C₇-H), 9,46(d, J=8Hz, CONH)

Beispiel 10

Auf die in Beispiel 2 beschriebene Weise wurden 0,151 g 7-(4-Brom-3-oxo-2-hydroxyiminobutyrylamino)-3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) mit 0,024 g Thioharnstoff behandelt, wobei 0,140 g 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäurehydrobromid (syn-Isomeres) erhalten wurden.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1782 (β -Lactam)
 NMR(DMSO- d_6 , ppm): 2,61(s, CH₃), 3,88, 4,15(ABq, J=18Hz, C₂-H), 5,33(d, J=5Hz, C₆-H), 5,92(dd, J=5Hz & 8 Hz, C₇-H), 6,90(s, Thiazolin 5-H), 9,72(d, J=8Hz, CONH)

Beispiel 11

0,095 g 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäurehydrobromid (syn-Isomeres) wurden in Wasser unter Zusatz von Natriumhydrogencarbonat gelöst. Die Lösung wurde auf die in Beispiel 4 beschriebene Weise behandelt. Hierbei wurden 0,048 g Natrium-7[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) erhalten.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1765 (β -Lactam)
 NMR(DMSO- d_6 , ppm): 2,70(s, CH₃), 3,81, 4,16(ABq, J=18Hz, C₂-H), 5,20(d, J=5Hz, C₆-H), 5,78(dd, J=5Hz & 8Hz, C₇-H), 6,66(s, Thiazolin 5-H), 9,41(d, J=8Hz, CONH)

Elementaranalyse für C₁₅H₁₅N₇O₇S₃Na₂H₂O:

Ber.: C 34,28 H 3,07 N 18,66

Gef.: C 34,01 H 3,31 N 18,31

Beispiel 12

Auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise wurden 0,378 g Benzhydryl-7-(4-brom-3-oxobutyrylamino)-3-(5-dimethylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylat mit 0,048 g Natriumnitrit behandelt, wobei 0,350 g pulverförmiges Benzhydryl-7-(4-brom-3-oxo-2-hydroxyimino-butyrylamino)-3-(5-dimethylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) erhalten wurden.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1788 (β -Lactam)
 NMR(DMSO- d_6 , ppm): 2,90(s, CH₃), 3,78, 4,05(ABq, J=18Hz, C₂-H), 4,61(s, BrCH₂), 5,33(d, J=5Hz, C₆-H), 5,99(dd, J=5Hz & 8Hz, C₇-H), 6,84(s, CH₂), 7,0 bis 7,4(m, C₆H₅), 9,47(d, J=8Hz, CONH).

Beispiel 13

Auf die in Beispiel 2 beschriebene Weise wurden 0,300 g Benzhydryl-7-(4-brom-3-oxo-2-hydroxyiminobutyrylamino)-3-(5-dimethylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) mit 0,034 g Thioharnstoff behandelt, wobei 0,298 g pulverförmiges Benzhydryl-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-dimethylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylathydrobromid (syn-Isomeres) erhalten wurden.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1790 (β -Lactam)
 NMR(DMSO- d_6 , ppm): 2,97(s, CH₃), 4,01(breites s, C₂-H), 5,38(d, J=5Hz, C₆-H), 6,00(dd, J=5Hz & 8Hz, C₇-H), 6,82(s, CH₂), 6,90(s, Thiazolin 5-H), 7,0 bis 7,4(m, C₆H₅), 9,80(d, J=8Hz, CONH).

Beispiel 14

Auf die in Beispiel 3 beschriebene Weise wurden 0,250 g pulverförmiges Benzhydryl-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-dimethylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylathydrobromid (syn-Isomeres) behandelt, wobei 0,163 g 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-dimethylamino-1,3,4-

thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure-hydrobromid (syn-Isomeres) erhalten wurden.

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1781 (β -Lactam)

NMR(DMSO- d_6 , ppm): 3,07(s, CH₃), 3,86, 4,10(ABq, J=18Hz, C₂-H), 5,36(d, J=5Hz, C₆-H), 5,92(dd, J=5Hz & 8Hz), 6,91(s, Thiazolin 5-H), 9,70(d, J=8Hz, CONH)

Beispiel 15

0,119 g 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]-acetamido-3-(5-dimethylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäurehydrobromid (syn-Isomeres) wurden durch Zusatz von Wasser und Natriumhydrogencarbonat gelöst. Die Lösung wurde auf die in Beispiel 4 beschriebene

Weise behandelt. Hierbei wurden 0,078 g Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino]acetamido-3-(5-dimethylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) erhalten.

5 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1765 (β -Lactam)

NMR(DMSO- d_6 , ppm): 3,12(s, CH₃), 3,78, 4,05(ABq, J=18Hz, C₂-H), 5,18(d, J=5Hz, C₆-H), 5,70(dd, J=5Hz & 8Hz, C₇-H), 6,67(s, Thiazolin 5-H), 7,06 (breites s, =NH), 9,43 (d, J=8Hz, CONH)

10 Elementaranalyse für C₁₆H₁₅N₈O₅S₃Na₂·5H₂O:

Ber.: C 34,10 H 3,58 N 19,88

Gef.: C 33,91 H 3,83 N 19,60